

А.С. Переверзев, д.м.н., профессор кафедры урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Оправдан ли активный контроль латентной формы рака предстательной железы?

Продолжение. Начало в № 3.

Активный контроль может рекомендоваться любому пациенту при наличии у него неагрессивной опухоли. Целью этого метода является не исключение терапии как таковой, а некоторая задержка в ее проведении. В этом плане существует опасность, упустить время, когда могут возникнуть настоятельные и неотложные показания к активному лечению. Общеизвестно, что для РПЖ характерно «клиническое коварство» — от абсолютно скрытого и бессимптомного течения до неожиданно выраженного и бурного метастазирования. В соответствии с собственным опытом подтверждение оценки по шкале Глисона >6 или 7 в биопсии является аргументом прогрессирования опухоли и в принципе означает окончание программы активного контроля. Дополнительными показателями являются скорость ПСА $\geq 0,35$ нг/мл/год, наличие >50% опухолевой ткани в биопсированном столбике.

Помимо отмеченных сведений, доказано, что у 80% пациентов со временем удвоения ПСА >3 лет наблюдается прогрессивный рост.

Большинство врачей склоняются к тому, чтобы относительно молодым пациентам проводить радикальную терапию, а более старшим рекомендовать лечение с отсрочкой. При определении показаний наряду с возрастом следует учитывать наличие и выраженность сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистых.

Последующий алгоритм, определяющий и диктующий тактику безопасного проведения активного наблюдения, предусматривает:

- анализ значений ПСА и проведение ректального пальцевого исследования каждые 3 мес на протяжении 2 лет; при стабильных показателях их проведение в последующем осуществляется каждые 6 мес;
- проведение традиционной 6- или 9-точечной биопсии через год и потом каждые 5 лет до достижения возраста 80 лет;
- осуществление трансректального исследования при плановом посещении пациентом врача;
- оперативное вмешательство показано при удвоении уровня сывороточного ПСА менее чем через 3 года либо обнаружении гистологической прогрессии по шкале Глисона >7.

Обобщенные критерии активного наблюдения отражены в таблице 3.

Основной направленностью новой тактики активного контроля является попытка уберечь лечащих врачей от чрезмерной ретивости в лечении малозначимых опухолей предстательной железы. Активный контроль выдвинулся в ряд новых направлений тактики ведения при строгом отборе больных с начальными стадиями РПЖ. Следует помнить, что излишне агрессивное лечение ложится тяжелым бременем моральной и финансовой нагрузки на пациента и его родственников.

Согласно данным собственных наблюдений, к числу перечисленных критериев относится и обнаружение в образце биопсии менее 50% опухоли. Отвечая на поставленный вопрос этой работы — целесообразен ли контроль за ранним РПЖ, — следует ответить утвердительно при условии, что такой контроль должен быть активным и базироваться на строгих критериях отбора.

В оценке правомочности проведения разрабатываемой тактики наблюдения за течением латентного РПЖ существуют три важных критерия: результаты активного контроля, психологическая нагрузка на пациента и недостатки предлагаемого метода.

Интерпретируя результаты программы активного контроля, можно выделить несколько моментов. Первым и наиболее значимым итогом является выживаемость пациентов без прогрессирования заболевания. В недавнем исследовании сообщается о 326 пациентах, которые прошли активное наблюдение. Установлено, что 20% мужчин с РПЖ подверглись отсроченной радикальной простатэктомии после наблюдения в течение 22 мес. В этих временных рамках ни у одного из них не развились метастазы и никто не умер от РПЖ.

Сообщается о сходных данных при среднем наблюдении в течение 42 мес. Около 91% пациентов имели

Таблица 3. Виды исследований и интервалы активного наблюдения (P.J. Bastian et al., 2009)

Авторы	Исследования			
	ПРИ*	ПСА	Повторная биопсия	ТРУЗИ*
Van As и соавт.	Каждые 3 мес в течение 2 лет, затем каждые 6 мес	1-й год — ежемесячно 2-й год — каждые 3 мес В дальнейшем каждые 6 мес	Через 18-24 мес, затем 2 раза в год	Не указано
Dall'Era и соавт.	Каждые 3 мес	Каждые 3 мес	Через 12-24 мес	Интервал 6-12 мес
Carter и соавт.	Каждые 6 мес	Каждые 6 мес	1 раз в год	Не указано
Klotz и соавт.	Каждые 3 мес в течение 2 лет, затем каждые 6 мес, если уровень ПСА стабилен	Каждые 3 мес в течение 2 лет, затем каждые 6 мес, если уровень ПСА стабилен	Через 12-18 мес	Не обязательно
Patel и соавт.	Каждые 3 мес в течение 1 года, затем каждые 6 мес	Каждые 3 мес в течение 1 года, затем каждые 6 мес	Через 6 мес	Через 6 мес
Soloway и соавт.	Каждые 3 мес	Каждые 3 мес в течение 2 лет	Через 6-12 мес, в дальнейшем по показаниям	Не указано
Hardie и соавт.	Каждые 3-6 мес в течение 2 лет, затем каждые 6 мес	Каждые 3-6 мес в течение 2 лет, затем каждые 6 мес, если уровень ПСА стабилен	Не предусмотрено	Не предусмотрено

* Примечания: ПРИ — пальцевое ректальное исследование; ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование.

индекс Глисона ≤ 6 и 73% — уровень ПСА <10 нг/мл. У всех наблюдавшихся выявлено локализованное заболевание в гистологическом материале, причем у 58% обнаружена pT₁-стадия заболевания.

В одном из крупнейших исследований, включавшем 299 пациентов, общая 10-летняя выживаемость составила 85%; коэффициент выживаемости, специфический для РПЖ, составлял 99,3% через 8 лет после начала наблюдения. При среднем периоде наблюдения (64 мес) только 2 из 299 больных (<1%) умерли от РПЖ. У обоих пациентов скорость удвоения ПСА была <2 лет и обе смерти наступили в пределах 5 лет после верификации диагноза. Предполагается, что у умерших могли быть недиагностированные микрометастазы и проведенное лечение не смогло бы изменить трагический исход. 5-летняя выживаемость без прогрессирования составляет от 80 до 90%.

Анализ наблюдений за 99 пациентами показал 85% выживаемость без лечения в течение 5 лет при активном наблюдении. Ни один пациент в этой группе не умер от РПЖ.

Следующий важный шаг касается той группы пациентов, которые самостоятельно выходят из программы, поскольку этот факт связан с психологической нагрузкой. Большинство пациентов озабочены отсутствием лечения. Вероятность того, что пациент останется в программе через 2 года, составляет 67%, через 4 года — 48%. Многие пациенты покидают программу активного контроля, даже если не наблюдается прогрессия опухоли. Аналогичный вывод сделан С. Hardie и соавт. (2005): 41% из 457 пациентов, наблюдение за которыми проводилось в среднем в течение 2,5 лет, покинули программу через 1,7 года.

В проанализированной группе 1158 больных РПЖ критерии, которые инициировали переход от выжидательной тактики к терапевтической, принимались во внимание молодой возраст, высокий уровень ПСА и высокие клинические стадии, т.е. те показатели, которые часто ведут к переходу от наблюдения к радикальной терапии.

В то же время, проведя анализ прогрессирующего течения и выживаемости 223 больных с высокодифференцированным РПЖ, скандинавская группа смогла

доказать положительные результаты активного наблюдения для лиц, продолжительность жизни которых составила >15 лет. Наоборот, наличие умеренно и низкодифференцированных опухолей сопровождается высокой летальностью.

Большинство исследований говорят о том, что некоторая часть пациентов, решившихся на участие в программе активного контроля, по истечении короткого промежутка времени меняют свое мнение в пользу активной терапии.

Заслуживают внимания обобщенные сведения о частоте и причинах перехода к активному лечению больных из группы активного контроля, отраженные в таблице 4.

Таблица 4. Сведения о переходе к активному лечению местнораспространенного РПЖ

Авторы, год	Количество больных	Отдаленные результаты, средние (мес)	Прогрессия (%)	Опухолевая выживаемость (%)	Причины перехода к активному лечению
Схоо и соавт., 2002	206	29	17	100	15 — клиническая прогрессия 16 — увеличение ПСА 5 — повышение градации Глисона 23 — желание пациента
Сен и соавт., 2003	52	87	8	100	4 — из-за прогрессии 1 — костные метастазы
Кхан и соавт., 2003	78	23	29	100	Все — по желанию
Patel и соавт., 2004	88	44	25	100	17 — прогрессия 7 — страх 7 — страх и другие причины
Собственные данные, 2011	31	72	6,4	100	2 — увеличение ПСА, экстракапсулярный рост

В группе наблюдаемых нами больных у 2 (6,4%) возникла необходимость перехода к активному лечению.

Безусловно, нельзя игнорировать общепринятый девиз: там, где операция возможна, ее следует выполнять, и все же при ведении определенного контингента больных, тщательно отобранных, целесообразно ограничиться проведением активного контроля. Однако такой выбор может войти в противоречие с профессиональными принципами всей врачебной философии. Онкоурологи предлагают всем больным РПЖ ранней стадии немедленное лечение, обосновывая его необходимость тем, что:

- заболевание будет прогрессировать;
- несмотря на истощающие доводы «ждать», больной всегда стремится к лечению;
- выбор предлагаемого лечения не гарантирует излечение.

Отдельные исследования убеждают в обратном.

В пользу активного контроля имеются сведения последних лет. Ограниченные органом опухоли составляют около 50% у больных РПЖ. Предполагается, что большинство случаев РПЖ благодаря использованию ПСА диагностируются в ранней стадии. Больные с T₁₋₂N₀M₀ РПЖ парадоксальным образом демонстрируют при 8-летнем анализе выживаемость выше таковой (стратифицированной по возрасту) в популяции. Указанный эффект констатируется уже через 3 года после установления диагноза. На этом основании ранние стадии РПЖ диагностируются раньше у относительно здоровых пациентов с нетяжелыми сопутствующими заболеваниями. Приведенная гипотеза требует



А.С. Переверзев

дальнейшего исследования. Заключение о влиянии отдельных способов лечения на общую выживаемость еще не получено.

Данные по психологической нагрузке больных противоречивы и должны противопоставляться побочным эффектам, возникающим при проведении терапии. Разницы в степени выраженности психологической нагрузки у пациентов, принимающих участие в программе активного контроля, и у оперированных (радикальная простатэктомия) по истечении 5 лет не наблюдается.

Одним из приводимых аргументов является тот, что нагрузка от осознания отсутствия лечения при активном контроле эквивалентна страху из-за повышения уровня ПСА после проведенной радикальной терапии. Сравнение выраженности психологической нагрузки, испытываемой пациентом при активном контроле и после лучевой терапии, показывает, что существенной разницы нет.

Беспокойство, различные виды тревоги и депрессия в равной степени присутствуют у лиц, у которых диагностируется РПЖ, независимо от ее размеров и клинических проявлений. По-видимому, все пациенты независимо от того, какой вид лечения избирается, беспокоятся о возможном рецидиве рака или его прогрессировании. В фазе активного контроля тревога выражена более отчетливо, поскольку ежедневно возникают беспокойные мысли: почему меня не лечат? Нет сомнения, что лучшим средством может быть разъяснение пациенту природы РПЖ, который характеризуется низким уровнем риска. Хотя это лучший способ преодоления психологических проблем, необходимо учитывать культурные, социальные и интеллектуальные различия каждого пациента. Немаловажное значение имеет и финансовая сторона проблемы, поскольку затраты на активный контроль минимальны, что особенно актуально в Украине.

Несмотря на веские преимущества программы активного контроля, активную терапию предпочитает ограниченная группа пациентов.

Критические отзывы относительно активного контроля сводятся к тому, что запоздалый переход к лечению ухудшает прогноз. Возникает правомочный вопрос: имеются ли доказательства подобным утверждениям?

В одном из последних исследований анализируется задержка в проведении терапии по отношению к пациентам с низким уровнем риска, при котором учитывались значения ПСА <10 нг/мл, не пальпируемая опухоль (T_{1c}), отсутствие в биопсии градации <4 или 5 по Глисона. Основываясь на данных о 872 пациентах, наблюдавшихся в течение 72 мес, доказано, что у больных, которые от момента диагностирования РПЖ до начала терапии ожидали более 6 мес, в 2,7 раза чаще наблюдался рецидив рака после радикальной простатэктомии, чем у пациентов, которым в течение первых 3 месяцев была проведена терапия. Эта работа противоречит идее активного контроля, поскольку пациенты с прогрессией могут выявляться своевременно с последующим переходом к активному лечению.

В одной из крупных работ последнего времени анализируются наблюдения 2126 пациентов с опухолью T_{1c}, которым в 1989-2005 гг. проведена радикальная простатэктомия. Отмечено, что из-за более агрессивного диагностирования в связи с понижением значений ПСА с 4 до 2,5 нг/мл повысился риск гипердиагностики и в то же время уменьшились случаи несвоевременной диагностики. Гипердиагностика — это те наблюдения, где оцениваются пациенты с объемом рака <0,5 см³, ограниченной органом опухолью и отсутствием градации 4 по Глисона. Пациенты несвоевременной диагностики — мужчины, у которых опухоль распространилась за пределы органа. Следует вывод о том, что снижение скринингового уровня сывороточного ПСА оптимальнее для пациентов, поскольку число случаев недиагностированного рака заметно уменьшилось. Однако возросло количество случаев гипердиагностики.

В этой работе критике может подвергаться тот факт, что авторы приравнивают клинически и гистологически значимые опухоли, хотя хорошо известно, что наличие гистологически значимых опухолей иногда не таит в себе угрозы для жизни пациентов. Многочисленные исследования, проведенные в США, Канаде, Великобритании, показали, что нет различий в продолжительности жизни между пациентами с активным контролем (тщательно отобранными) и больными, которым выполнялась радикальная простатэктомия или лучевая терапия.

Наши знания обогатились за счет сведений о естественном течении РПЖ с низким риском. Так, С. Parker и соавт. (2006) подсчитали, что 15-летняя онкологическая смертность при консервативном лечении РПЖ, выявленного при скрининге, оставляет 0-2% при условии, что показатель Глисона <7.

Следует полагать, что основным изъяном в активном контроле остается недостаточный уровень идентификации клинически значимых опухолей. Так, в исследовании М. Graefen и соавт. (2008) из 435 пациентов активного наблюдения, перешедших в группу радикального лечения, во время гистологического исследования после операции у 7,8-25,5% выявили стадию pT₃ и у 41,2-58,9% — индекс Глисона 4 в препаратах простатэктомии.

При небольших размерах опухоли, еще не выходящей за пределы органа, можно вместо немедленной терапии проводить активный контроль. Такой вариант предполагает в первой линии регулярное измерение значений ПСА, а также возможный забор ткани предстательной железы посредством биопсии. Если наблюдается прогрессирование заболевания, можно начать проведение соответствующей терапии. В большом и продолжительном исследовании, проведенном в Швеции, подтверждена эффективность и безопасность этой стратегии у больных с низким риском прогрессирования рака. В исследование было включено более 7 тыс. больных старше 70 лет, у которых был диагностирован РПЖ стадии T₁ и T₂. Они либо активно наблюдались, либо получали лечение (оперативное вмешательство или лучевую терапию). Через 10 лет после установления диагноза онкологическая смертность среди пациентов, у которых отмечался низкий риск прогрессирования заболевания, составила 2,4% в группе активного наблюдения и 0,7% в группе агрессивного лечения.

Оценка наличия незначительного или высокого риска проводится посредством измерения размеров опухоли и значений ПСА в крови. Даже если смертность от заболевания у активно наблюдаемых пациентов фактически несколько выше, чем у лиц, получающих агрессивное лечение, авторы оценивают активный контроль как оправданный метод для больных с низким риском. Ввиду тяжелых последствий, с которыми приходится сталкиваться при операции по поводу РПЖ, необходимо основательно взвешивать показания к лечению у каждого отдельного пациента.

Несмотря на отмеченные противоречия, активный контроль за пациентами с диагностированным РПЖ является частью терапии, которая может предлагаться лицам с низкой степенью риска. Количество потенциальных кандидатов на ее проведение будет увеличиваться вследствие оптимизации диагностики, поэтому необходимы новые разработки, касающиеся строгих критериев отбора. Необоснованное проведение гормонального лечения, а значит, злоупотребление им на ранних стадиях РПЖ должно решительно осуждаться.

В настоящее время основательно изменился принцип осуществления активного контроля, предусматривающий не только проведение динамического наблюдения. Больным проводится вспомогательное лечение, направленное на предупреждение прогрессирования процесса. С этой целью пациенты получают препараты, ингибирующие 5α-редуктазу и тем самым исключают превращение тестостерона в дигидротестостерон — основной метаболит, поддерживающий репликацию опухолевых клеток. Лишенные энергетического источника опухолевые клетки уменьшаются в размерах, хотя и не подвергаются тотальной гибели. Применяемые для лечения новообразований предстательной железы два типа ингибиторов 5α-редуктазы оказывают различный лечебный эффект. Так, финастерид способен ингибировать только тип II изоэнзима 5α-редуктазы, в то время как сохраняющая активность 5α-редуктаза способна поддерживать 30% вырабатываемого в экстрапростатических тканях тестостерона с его конверсией в дигидротестостерон.

Синтезированный около 10 лет назад дутастерид оказывает двойственное ингибирующее воздействие на оба изоэнзима 5α-редуктазы с полным исключением превращения тестостерона в дигидротестостерон.

Предсказать исход локальной или многоочаговой неоплазии предстательной железы низкой градации относительно опасности ее прогрессирования на момент установления диагноза сложно или вовсе невозможно. Динамически проводимый активный контроль обладает тем же изъяном. Критерии активного контроля, рассмотренные выше, правильны только для эмпирического вывода о проведении программы

активного контроля. Общий уровень ПСА и время его удвоения (<2 лет) трудно интерпретировать в отдаленной перспективе. Более того, активный контроль без какого-либо лечения потенциально позволяет опухолевым клеткам приобрести новые молекулярные изменения, возникающие после митоза с вероятностью повышения агрессивности.

Ряд клинических сообщений последних лет свидетельствует, что прогрессирование высокодифференцированного (шкала Глисона <6) локализованного РПЖ небольшого размера можно предупредить применением ингибиторов 5α-редуктазы.

В 2 сравнительных исследованиях — REDUCE (REduction by DUtasteride of Prostate Cancer Events) с использованием дутастерида с целью первичной химиопрофилактики раннего РПЖ и PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) с применением финастерида — отмечено снижение риска развития манифестного рака на 22,8% после 4 лет лечения в первом испытании и на 24,8% после 7 лет лечения во втором.

В этих двух исследованиях анализ результатов показал профилактический эффект относительно редукции клеток РПЖ в клон хорошо дифференцированных клеток (шкала Глисона <6).

Актуален вопрос о влиянии ингибиторов 5α-редуктазы на лечение пациентов с РПЖ, находящихся в процессе активного контроля. Первое сообщение прозвучало в 2011 г., его авторы провели сравнительную оценку времени перехода к активному лечению вследствие прогрессирования у 288 мужчин с ранним РПЖ, находившихся в программе активного контроля, получавших лечение ингибиторами 5α-редуктазы и без такового. Результаты оказались таковыми: у мужчин, получавших лечение ингибиторами 5α-редуктазы, вдвое меньше срок появления клинического прогрессирования и отмечается значимое увеличение длительности периода активного наблюдения.

Показаниями к активному лечению являются:

- появление или усиление выраженности симптомов со стороны нижних мочевых путей;
- повышение уровня ПСА;
- увеличение индекса по шкале Глисона >7;
- увеличение процента опухолевой ткани в биопсированных столбиках;
- повышение числа самих столбиков с атипичными клетками;
- настойчивое желание пациента перейти к активному лечению.

Таким образом, на современном этапе дифференцированного подхода к лечению РПЖ активный контроль у тщательно отобранных больных оказывается не только популярной, но и необходимой стратегией. В случаях перехода к активному лечению и его осуществлению результаты оказываются сравнимыми по эффективности с первоначально избранной агрессивной тактикой. Активный контроль представляет альтернативу радикальному лечению небольших локализованных высокодифференцированных опухолей предстательной железы, частота которых повысилась с внедрением скрининга. Так, при анализе подвергшихся активному контролю 616 мужчин с диагностированным РПЖ в 4 центрах за период 1994-2007 гг. выявлены следующие данные (табл. 5).

Величины ПСА, при которых выявлялся РПЖ, нг/мл	4,3
Смертность за 13 лет, %	9
Онкологическая смертность, %	0
10-летняя выживаемость, %	77
10-летняя болезнеспецифическая выживаемость, %	100

Можно констатировать, что концепция активного контроля для пациентов, отобранных соответствующим образом, обретает все больше доверия. Нужны более точные характеристики РПЖ для отбора соответствующих пациентов в группу активного контроля. Также есть предпосылки надеяться, что с изучением молекулярных биомаркеров оценка риска прогрессирования РПЖ станет более доступной, необременительной и точной.

При диагностировании бессимптомного РПЖ возникает дилемма: это гипердиагностика или недоосмысливание? J.S. Jones (2008) заключает: «Надо больше думать!». И пусть эти слова будут руководством к действию для каждого практического врача.